

SVERIGE

(12) PATENTSKRIFT

(13) C2

(11) 513 034

(19) SE

(51) Internationell klass 7
A61M 1/14, G01N 33/487

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET

(45) Patent meddelat 2000-06-19
(41) Ansökan allmänt tillgänglig 1998-12-03
(22) Patentansökan inkom 1998-06-02
(24) Löpdag 1998-06-02
(62) Stamansökans nummer
(86) Internationell ingivningsdag
(86) Ingivningsdag för ansökan om europeisk patent
(83) Deposition av mikroorganism

(21) Patentansöknings-
nummer 9801963-1

Ansökan inkommen som:

- ☒ svensk patentansökan
☐ fullföljd internationell patentansökan med nummer
☐ omvandlad europeisk patentansökan med nummer

(30) Prioritetsuppgifter
1997-06-02 SE 9702074-7

1997-12-09 FR 97.15818

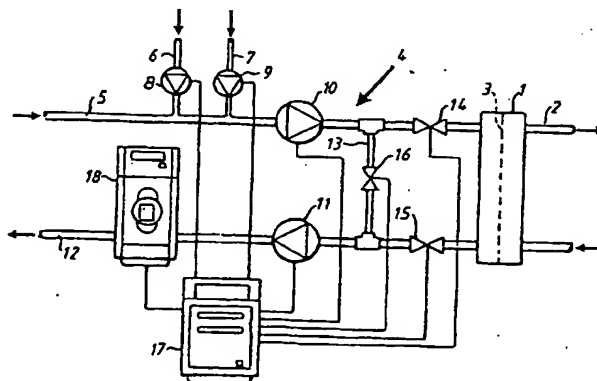
- (73) PATENTHAVARE Gambro Lundia AB, Box 10101 220 10 Lund SE
(72) UPPFINNARE Jan Sternby, Lund SE
(74) OMBUD Asketorp G
(54) BENÄMNING Metod och anordning för beräkning av dialyseffektivitet
(56) ANFÖRDA PUBLIKATIONER:
WO A1 9532010, US A 5 567 320
(57) SAMMANDRAG:

Metod och anordning för att beräkna koncentrationen av en substans i blodet hos ett däggdjur. Blod från däggdjuret i passerar genom en dialysator, vilken har ett semipermeabelt membran, och en dialysvätska passerar på andra sidan av membranet. Koncentrationen av urinämne c_d mäts i dialysatet utströmmande från dialysatorn samt dialysvätskeflödes hastigheten Q_d . En störning skapas i dialysatorn varefter den effektiva dialysansen K_e hos dialysatorn beräknas. Slutligen beräknas koncentrationen av urinämne i blodet enligt formeln

$$c_{pw} = c_d \times Q_d / K_e$$

Genom att använda kurvan över urinämneskoncentrationen relativt tiden i dialysatet är det möjligt att beräkna den ursprungliga massan m_0 av urinämne i blodet. Slutligen beräknas fördelningsvolymen V av urinämne enligt formeln

$$V = m_0 / c_{pw0}$$



BEST AVAILABLE COPY

TEKNISKT OMRÅDE

15 Den föreliggande uppfinningen är avsedd att användas
för dialysbehandling, såsom hemodialys, hemodiafiltrering eller
hemofiltrering. Den kan också användas för peritoneal dialys.
Uppfinningen är emellertid inte begränsad till de ovan nämnda
behandlingstyperna, utan kan också användas för andra
20 medicinska eller icke-medicinska syften.

En metod och anordning för beräkning av dialyseffektivitet beskrivs i svenska patentansökan nr 9702074-7 inlämnad 1997-06-02, sökande Gambro AB. I nämnda patentansökan beräknas den relativa helkroppseffektiviteten. Beräkningen använder en kurva för avlägsnad koncentration av urinämne erhållen under dialysen från en urinämnesmonitor. Resultatet är ett värde på den bortförda massan urinämne m_{rem} från vilket kan beräknas den totala massan av i kroppen ackumulerat urinämne, helkroppsdialysdosen Kt/V , index för avlägsnande av lösta ämnen SRI (solute removal index), etc.

Det är nödvändigt, enligt nämnda patentansökan, att erhålla ett värde på den ursprungliga koncentrationen av urinämne, till exempel i blodet, för att fullständigt kunna karakterisera dialysbehandlingen. En annan metod vilken också beskrivs är att erhålla ett värde för den totala

kroppsvattenvolymen V hos patienten, varefter urinämneskoncentrationen hos patienten kan beräknas.

Ett antal olika metoder för att erhålla nämnda urinämneskoncentration ges i nämnda patentansökan, exempelvis
5 blodprov eller jämvikt för dialyslösningen före påbörjad behandling. Dessa metoder är inte utan problem och det finns en önskan att undvika manuellt ingripande. Dessutom måste blodprov tas före påbörjad dialysbehandling. Så fort behandlingen påbörjats späds den ursprungliga urinämneskoncentrationen i
10 blodet ut på grund av hjärt-lung-recirkulation och access-recirkulation. Varsamhet måste således iakttagas för att erhålla den ursprungliga urinämneskoncentrationen innan den komprometteras.

Ändamålet med den föreliggande uppfinningen är att
15 tillhandahålla en metod och en anordning för att erhålla den ursprungliga urinämneskoncentrationen i blodet före dialysbehandling, för användning i uppfinningen enligt den svenska patentansökan nr. 9702074-7 för beräkning av ett flertal väsentliga dialysrelaterade parametrar hos en patient.

20 Särskilt är det möjligt att använda den totala massan urinämne m_0 i kroppen, och den ursprungliga urinämneskoncentrationen c_0 i blodet erhållna enligt den föreliggande uppfinningen för att beräkna fördelningsvolymen V av urinämne i kroppen. Denna parameter V förväntas vara konstant från slutet
25 av en behandling till slutet av nästa och kan användas som ett alternativ till torr kroppsvikt som parameter för att bestämma den nödvändiga ultrafiltrationen under en dialysbehandling. Dessutom kan fördelningsvolymen V vara en långtidsmarkör för patientens generella tillstånd.

30 En metod för att bestämma dialysansen hos en dialysator använd under dialysbehandling beskrivs i EP 658 352 inlämnad av Hospal AG. Enligt denna metod skapas en störning i den färskä dialyslösningen före dialysatorn och den resulterande effekten i dialysatet efter dialysatorn mäts. Normalt induceras
35 störningen i dialysvätskans konduktivitet. Metoden tillhandahåller en effektiv jondialysans för dialysatorn och den effektiva plasmakonduktiviteten.

REDOGÖRELSE FÖR UPPFINNINGEN

I kliniska undersökningar har denna jondialysans för en dialysator mätt enligt EP 658 352 visats överensstämma väl med effektiv clearance för plasmavatten för denna dialysator för
 5 urinämne (K_e), d.v.s. plasmavatten-clearance korrigerad för recirkulering, lungrecirkulering såväl som accessrecirkulation.

Definitionen av clearance medför att massaavlägsnandehastigheten av urinämne är lika med produkten av den effektiva plasmavatten-clearance (K_e) och plasmavattenkoncentrationen
 10 (c_{pw}) av urinämne i blodet vilket återvänder från kroppen. Skillnaden mellan dialysatorclearance och den effektiva dialysatorclearance är att för dialysatorclearance bör nämnaren vara plasmavattenkoncentrationen i blodet, som inkommer i dialysatorn medan för effektiv dialysatorclearance bör nämnaren
 15 vara plasmavattenkoncentrationen i blodet som återvänder från kroppen. Beroende på återcirkulationen skiljer sig denna koncentration i blodet som inkommer i dialysatorn från koncentrationen i blodet som återvänder från kroppen.

Massaavlägsnandehastigheten av urinämne mäts av
 20 urinämnesmonitorn såsom produkten mellan dialysatets flödes hastighet (Q_d) och urinämneskoncentrationen i det förbrukade dialysatet (c_d). Man kan därför sätta likhetstecken mellan de två uttrycken för massaavlägsningshastighet från plasmavatten och till det förbrukade dialysatet

25

$$K_e \times c_{pw} = Q_d \times c_d$$

I denna ekvation erhålls K_e med metoden enligt Ep 658 352 eller en liknande metod, under det att Q_d och c_d erhålls från
 30 urinämnesmonitorn. Således kan c_{pw} beräknas.

Det finns dock ytterligare en effekt, till vilken hänsyn måste tas. På grund av inre motstånd mot urinämnestransport i kroppen börjar en urinämnesgradient att
 35 utbildas inuti kroppen från det att dialysbehandlingen påbörjas. Detta innebär att urinämneskoncentrationen gradvis kommer att vara mer och mer olika i olika delar av kroppen, och urinämneskoncentrationen i blodet som återvänder från kroppen, vilken används i beräkningarna ovan, inte längre kommer att

vara representativ för medelurinämneskoncentrationen i kroppen. Det är därför endast i början av behandlingen, då urinämne är jämnt fördelat i kroppen, som beräkningen ovan kan användas för att erhålla medelurinämneskoncentrationen i kroppen.

- 5 Urinämnesmonitorn är programmerad att finna startvärdet för urinämne i dialysatet c_{d0} genom interpolation baklänges utmed koncentrationskurvan under användning av mätningar från 20 till 5 minuter efter påbörjad behandling, vilket definieras som den tidpunkt vid vilken den uppmätta koncentrationen av
- 10 urinämne i dialysatet c_d ligger stadigt över en förutbestämd låg koncentrationsnivå. På grund av tidskonstanter i monitorn kommer inte detta startvärde att återge den inledande nedgången i urinämne på grund av utvecklingen av recirculation, så att denna första urinämneskoncentration i dialysatet c_{d0} kommer att
- 15 vara representativ för tillståndet där recirkulation redan har utvecklats. Användning av detta startvärde för c_d i formeln ovan, tillsammans med en mätning av den effektiva clearance (K_e) utförd, till exempel, med metoden enligt EP 658 352, kommer att tillhandahålla den första plasmavatten-
- 20 koncentrationen c_{pw0} av urinämne i blodet vilket återvänder från kroppen. I början, innan några gradienter utvecklats i kroppen, kommer detta också att vara plasmavattenmedelkoncentrationen i kroppen. Mätningen av den effektiva clearance K_e bör därför utföras så snart som möjligt efter de inledande
- 25 20 minuterna (för interpolation av inledande urinämne i dialysatet) för att undvika oönskade ändringar i clearance, och alla faktorer vilka påverkar clearance, såsom blod- och dialysat-flöden, bör hållas konstanta under denna period.

30 FIGURBESKRIVNING

Fig. 1 är en schematisk vy av en dialysmaskin avsedd för hemodialys innefattande en urinämnesmonitor samt vid vilken uppfinningen kan användas.

- Fig. 2 är en schematisk vy liknande Fig. 1, men med
- 35 urinämnesmonitorn integrerad i dialysmaskinen.

Fig. 3 är en schematisk vy liknande Fig. 1 av en dialysmaskin anpassad för hemofiltrering med predilution.

Fig. 4 är en schematisk vy liknande Fig. 2 av en dialysmaskin anpassad för hemofiltrering med postdilution.

Fig. 5 är ett diagram över koncentrationsvärden erhållna från urinämnesmonitorn hos dialysmaskinen enligt någon av Fig. 1 - 4.

FÖREDRAGNA UTFÖRINGSFORMER

Fig. 1 är ett schematiskt diagram över en dialysmaskin i vilken uppfinningen enligt den svenska patentansökan nr 9702074-7 och den föreliggande uppfinningen kan utövas. Dialysmaskinen tillhandahåller medel för att ersätta njurfunktionen hos ett däggdjur om njurfunktionen är nedsatt eller helt obefintlig.

En patients blod uttages till en extrakorporeal krets 2 inkluderande ett filter eller dialysator 1, inkluderande ett semipermeabelt membran 3. Blodet passerar längs ena sidan av membranet. På andra sidan av membranet cirkuleras en dialysvätska av dialysmaskinen 4.

Dialysvätskan bereds normalt av maskinen från ett eller fler koncentrat och vatten för att bilda en dialysvätska viken besitter de önskvärda egenskaperna. Maskinen visad i Fig. 1 omfattar således ett vatteninlopp 5, två koncentratinlopp 6 och 7, och två koncentratmatningspumpar 8 och 9. En första huvudpump 10 matar den färska dialysvätskan till dialyssidan av dialysatorn till kontakt med membranet.

En andra huvudpump 11 matar utflödesvätskan, dialysatet, från dialysatorn, nämligen den inmatade dialysvätskan och eventuellt ultrafiltrat uttaget från blodet via filtret, vidare till ett utlopp 12 och till dräneringen.

En förbiledning 13 är anordnad mellan den första 10 och den andra pumpen 11. Ett flertal ventiler 14, 15, 16 är anordnade för att reglera dialysvätskans flöde. Ventilerna och pumparna regleras av en dator 17, vilket visas schematiskt med flera linjer i Fig. 1. Dialysmaskinen är naturligtvis försedd med ett flertal andra medel såsom sedvanligt. Dessa andra medel är inte visade eftersom de inte är relevanta för funktionen hos den föreliggande uppfinningen.

Den första huvudpumpen 10 drivs med en hastighet så att dialysvätska levereras till dialysatorn med en i huvudsak konstant hastighet, t. ex. 500 ml/min. Den andra huvudpumpen 11 drivs med en något högre hastighet så att utflödesvätskan, 5 benämnd dialysatet, har en flödeshastighet på exempelvis 515 ml/min. Denna åtgärd åstadkommer ett lågt tryck på dialysatsidan av dialysatorn, vilket är lämpligt för att avlägsna 15 ml/min ultrafiltrerad vätska från blodet, dvs plasmavatten. Under en behandling på 4 timmar kommer en sådan 10 ultrafiltrering att resultera i en borttagning av 3,6 liter vätska från patienten. Dialysmaskinen drivs naturligtvis så att den föreskrivna behandlingen av patienten uppfylls.

I utflödesledningen från dialysmaskinen är en urinämnesmonitor 18 anordnad, vilken mäter urinämneskoncentrationen 15 c_d i utflödesdialysatet. Monitorn kan vara placerad inuti dialysmaskinen eller helt utanför dialysmaskinen. Urinämnesmonitorn kan vara av typen visad i WO 96/04401.

Urinämnesmonitorn är visad ansluten till dialysmaskinens dator 17. Monitorn kan dock ha sin egen dator.

20 Urinämnessensorn eller dialysmaskinen innefattar också medel för mätning av utflödesdialysatets flödeshastighet, Q_d . Datorn 17 är anordnad att tillhandahålla koncentrationvärden c_d såväl som värden för den totala massan borttaget urinämne U under behandlingen såsom integralen av $Q_d \cdot c_d$. Koncentrationsvärdena tas kontinuerligt, så att en koncentrationskurva c_d kan 25 erhållas från urinämnessensorn såväl som en masskurva U .

Fig. 2 visar en liknande dialysmaskin som Fig. 1. Den huvudsakliga skillnaden är att urinämnesmonitorn 19 är placerad 30 mellan dialysatorn 1 och den andra huvudpumpen 11 samt före förbiledningens utlopp.

Fig. 3 visar en liknande dialysmaskin som Fig. 1, men anpassad till hemofiltrering eller hemodiafiltrering. Den enda skillnaden är att en infusionsledning 20 är inkluderad försedd med en infusionspump 21. Infusionsledningen 20 börjar vid 35 utloppet hos den första huvudpumpen 10 och slutar vid blodinloppssidan hos dialysatorn, för att förse blodet med en infusionsvätska före dialysatorn, kallat predilution.

Urinämnesmonitorn 22 är anordnad i utflödesdialysatledningen efter den andra pumpen 11.

Fig. 4 visar en liknande dialysmaskin som Fig. 2, men anpassad för hemofiltrering eller hemodiafiltrering samt tillhandahållande av en infusionsvätska till blodet efter dialysatorn, kallat postdilution. Urinämnesmonitorn 23 är placerad före den andra huvudpumpen 11 och före förbiledningens utlopp.

Fig. 5, slutligen, visar en typisk koncentrationskurva c_d för urinämne erhållen genom urinämnessensorn. Som framgår av figuren är kurvan mycket oregelbunden och omfattar flera dippar. Dessa dippar erhålls när dialysmaskinen är kopplad för självkalibrering, i vilket läge ventilen 16 är öppen och ventilerna 14 och 15 är stängda.

För användning av uppfinningen enligt den svenska patentansökan nr. 9702074-7 konsultera denna ansökan, vilken är inkluderad häri genom referens. Resultatet är att en koncentrationskurva erhålls för borttaget urinämne c_d såsom visas i Fig. 5. Begynnelsevärdena, till exempel värden erhållna från 5 till 20 minuter, används för att extrapolera en begynnelsekoncentration c_{d0} av urinämne vid dialysbehandlingens början.

Början av dialysbehandlingen definieras som den tidpunkt när urinämneskoncentrationen stadigt ligger över en förutbestämd låg koncentrationsnivå. Den faktiska bestämningen av koncentrationsvärden inleds fem minuter efter det att ett sådant stabilt tillstånd har fastställts för att vara säker på att behandlingen pågår och inte kommer att avbrytas.

För att erhålla ett mått på den effektiva dialysansen hos dialysatorn, skapas en störning i det färska dialysatet genom att pumparna 8 och 9 regleras av datorn 17. Störningen kan vara en höjning av jonkoncentrationen i dialysvätskan genom att båda pumparna 8 och 9 drivs, till exempel drivs med en ökad hastighet av exempelvis 10 % under 60 sekunder.

Den resulterande störningen mäts efter dialysatorn, till exempel med en konduktivitetmätare, och mätresultatet behandlas exempelvis som beskrivs i EP 658 352 för att erhålla den effektiva dialysansen K_e . Mätningen utförs så snart som möjligt och företrädesvis efter de inledande 20 minuterna och

utan att ändra några parametrar, vilka inverkar på dialysatorns dialysans, såsom blodets flödeshastighet och dialysatets flödeshastighet. EP 658 352 inkorporeras genom referens i den föreliggande ansökan.

- 5 Om störningen är en stegvis förändring av konduktiviteten, orsakad av pumparna 8, 9, kan dialysansen hos dialysatorn bestämmas enligt ekvationen (se EP 547 025, vars innehåll inkluderas genom referens i den föreliggande ansökan):

10
$$D_e = Q_d [1 - (c_{dout2} - c_{dout1}) / (c_{din2} - c_{din1})]$$

där

D_e = dialysatorns effektiva dialysans

Q_d = utgående dialysatflöde

- 15 c_{dout1} och c_{dout2} = koncentration i det utgående dialysatet

c_{din1} och c_{din2} = koncentration i den införda dialysvätskan

Index 1 och 2 betecknar före och efter den stegvisa ändringen. Den införda koncentrationen kan mätas eller bestämmas genom ställvärdena för koncentratpumparna.

- 20 Värdet för den effektiva dialysansen används för att bestämma begynnelsekoncentrationen för urinämne i blodet vid början av behandlingen enligt formeln:

$$c_{pw0} = Q_d \times c_{d0} / K_e$$

- 25 Urinämneskoncentrationen i plasma kan sedan korrigeras för proteininnehållet i blodet. Denna korrigering är ganska konstant för det normala området av proteinkoncentrationer, vilket medger användningen av samma korrektionsfaktor för
30 samtliga patienter, även om den bästa noggrannheten erhålls om det faktiska proteininnehållet används.

- Det är att notera att urinämnesmonitorn innefattar en konduktivitetssmätare, så att ingen separat konduktivitetssmätare behövs efter dialysatorn för mätningen enligt den föreliggande
35 uppfinningen.

I stället för att mäta konduktiviteten före dialysatorn kan de inställda värdena för störningen användas.

Störningen kan induceras på olika sätt. En annan metod är att använda en liten dos urinämne vilken introduceras i den färska dialysvätskan precis innan inträdet i dialysatorn som visas i Fig. 2. En pump 24 är ansluten till inloppet till dialysatorn efter ventilen 14. Pumpen är också ansluten till en liten påse 25 innehållande en förutbestämd mängd urinämne upplöst i vatten eller dialysvätska av en förutbestämd koncentration. Störningen som orsakas av införandet av urinämne i dialyskretsen mäts av urinämnesmonitorn uppströms från dialysatorn och resultatet utvärderas av datorn 17. Det bör nämnas att genom att integrera ytan hos störningen kan massan urinämne vilken når urinämnesmonitorn beräknas. Skillnaden jämfört med den införda mängden, vilken är känd, måste ha passerat genom membranet hos dialysatorn in i patientens blod. Den effektiva dialysansen D_e eller den effektiva clearance K_e för urinämne i dialysatorn kan således beräknas, enligt formeln:

$$D_e = Q_d \times (1 - S_{out}/S_{in})$$

där:

D_e = effektiv dialysans hos dialysatorn

Q_d = dialysatflöde utströmmande från dialysatorn

S_{out} = integralen av $(c_d(t) - c_{d0})$ under störningen i flödet utströmmande från dialysatorn

S_{in} = integralen av $(c_d(t) - c_{d0})$ under störningen i flödet inströmmande i dialysatorn

Påsen 25 kan naturligtvis innehålla natriumjoner i stället för urinämne och urinämnesmonitorns konduktivitetssmätare kan användas för att mäta den ökade konduktiviteten beroende på införandet av extra natriumjoner. Det är känt att clearance för natriumjoner är ungefär samma som clearance för urinämne. Andra typer av joner eller substanser kan också användas såväl som minskningar i stället för ökning av koncentrationen eller konduktiviteten hos den färska dialyslösningen.

Om rent vatten tillsätts, d.v.s. vatten utan joner eller andra substanser, kommer integralen enligt ovan att bli

negativ, och ytan kommer att ha samband med mängden tillsatt vatten.

Det bör noteras att integralen S_{in} multiplicerad med dialysatflödet Q_d är lika med mängden material tillsatt lösningen. Om således urinämne tillsätts behöver inte S_{in} mätas utan kan beräknas från den kända mängden urinämne och dialysatflödet hos tillägget till dialysatet. En korrigering för utspädning kan möjligtvis vara nödvändig.

Detsamma gäller om natrium används, varvid $S_{in} \times Q_{din}$ är lika med tillsatt material utöver den normala mängden, vilket normalt är känt i förväg.

Det är också uppenbart att materialet kan tillsättas på vilket sätt som helst vilket möjliggör mätningen vid utgångssidan hos dialysatorn, d.v.s. störningen behöver inte vara rektangulär utan kan ha vilken form som helst. Således har inte införandeflödes hastigheten hos materialet i dialysatflödet någon betydelse så fort det är av sådan flödes hastighet att den resulterande störningen inte är för liten för att mätas och inte för stor för att vara utanför mätmöjligheten hos mätinstrumenten vid utgångssidan hos dialysatorn. Störningen måste naturligtvis vara kompatibel med kroppen.

Det tillsatta materialet kan vara löst i vatten, varvid utspädningseffekten måste tas i betraktande när materialet inmatas i kretsen. En annan metod skulle vara att lösa materialet i vanlig dialysvätska, till exempel lösa en känd mängd urinämne i en känd mängd dialysvätska. Denna upplösning kan utföras i förväg så att materialet levereras i påsen 25 vilken skall anslutas till dialyskretsen. Alternativt kan materialet levereras i pulverform, till exempel en känd mängd urinämne i pulverform i en påse 25. Påsen kopplas till dialysmaskinen och pumpen 24 drivs för att mata in en känd mängd dialysvätska i påsen för att lösa upp mängden material. Efter upplösning reverseras pumpen och materialet i påsen inmatas till kretsen.

Huvudpumpen 16 kan köras så att den totala mängden vätska som matas in i dialysatorn är konstant, t. ex. flödes hastigheten hos pump 16 och pump 24 är konstant. Om pump 24 körs vid en hastighet av 50 ml/min, till exempel, så

reduceras pump 16 till 450 ml/min under införandeperioden och återställs till 500 ml/min efter inmatningen av substansen.

Det är också möjligt att skapa en störning på andra sidan av membranet som visas i Fig. 2 genom pump 26 och påse 27. På samma sätt som vid pump 24 och påse 25 resulterar en inmatning av en känd koncentration och mängd av urinämne i en ökning av urinämneskoncentrationen i dialysatet vilket når urinämnesmonitorn. Denna störning kan integreras och behandlas för att erhålla dialysatorns clearance.

Det tillförda materialet kan vara färsk dialysvätska erhållen från dialysmaskinen men av en högre (eller lägre) jonstyrka och osmolaritet, varvid konduktiviteten mätes. Alternativt kan färsk dialysvätska vilken inte innehåller urinämne tillföras och den resulterande utspädningseffekten på urinämne i blodet bestämmas på dialysatsidan av urinämnesmonitorn.

Det tillförda materialet, såsom urinämne, kan spädas ut i vatten eller dialysvätska som beskrivits ovan. Dessutom kan materialet levereras i pulverform i en påse 27 och lösas i blod genom att reversera pump 26 och mata in blod i påsen för upplösning av materialet och sedan driva pumpen 26 i normal riktning för att mata in materialet i kretsen.

Tidslängden för mätningen kan kortas av genom att använda det exponentiella uppträddet hos störningen för att beräkna resultatet.

När integreringsmetoden används kan tiden kortas på samma sätt genom att uppskatta felet då mätningen avbryts i förtid.

Härovan har uppfinningen beskrivits i detalj genom ett flertal utföringsformer av uppfinningen. De olika särdragen hos de olika utföringsformerna kan kombineras på ytterligare olika sätt, vilka kombinationer är avsedda att falla inom inom gränserna för den föreliggande uppfinningen. Uppfinningen begränsas enbart av de efterföljande patentkraven.

PATENTKRAV

5 1. Förfarande för att beräkna koncentrationen av en substans i ett däggdjur, varvid blodet från däggdjuret cirkulerar i ett extrakorporealt kretslopp genom en dialysator innefattande ett semipermeabelt membran och en dialyslösning får passera på andra sidan om membranet;

10 **kännetecknad** av

mätning av koncentrationen (c_d) av en första substans i dialyslösningen för att erhålla en koncentrationskurva över koncentrationen (c_d) relativt tiden, vilken första substans passerar genom membranet under cirkulationen i det

15 extrakorporeala kretsloppet;

beräkning av den effektiva dialysansen (K_e) hos dialysatorn genom skapandet av en störning i dialysatorn i form av en ändring av koncentrationen hos en andra substans i dialyslösningen inmatad till dialysatorn och mätning av den

20 resulterande ändringen i koncentrationen hos den andra substansen i dialyslösningen utströmmande från dialysatorn för beräkning av den effektiva dialysansen (K_e) hos dialysatorn;

bestämning av dialyslösningens flödeshastighet (Q_d);

beräkning av begynnelsekoncentrationen (c_{d0}) av nämnda

25 första substans i dialyslösningen genom extrapolation till begynnelsen av cirkulationen i det extrakorporeala kretsloppet;

beräkning av begynnelsekoncentrationen av nämnda första substans i plasmavatten hos blodet med hjälp av formeln:

$$c_{pw0} = c_{d0} \times Q_d / K_e$$

30 där

c_{pw0} = begynnelsekoncentrationen av den första substansen i blodets plasmavatten,

c_{d0} = begynnelsekoncentrationen av den första substansen i dialyslösningen, extrapolerad

35 från den uppmätta koncentrationskurvan,

Q_d = flödeshastighet för dialyslösningen mätt efter dialysatorn, och

K_e = effektiv dialysans för dialysatorn.

2. Förfarande enligt krav 1, **kännetecknad** av beräkning av begynnelsemassan (m_0) hos den första substansen i kroppen hos däggdjuret genom användning av nämnda koncentrationskurva;

5 beräkning av fördelningsvolymen (V) hos nämnda substans i kroppen enligt formeln:

$$V = m_0 / c_{pw0}$$

där

V = fördelningsvolymen för den första substansen

10 m_0 = begynnelsemassan av den första substansen

c_{pw0} = begynnelsekoncentrationen av den första substansen i plasmavatten beräknad enligt krav 1.

3. Förfarande enligt något av föregående krav,
15 **kännetecknad** av att den första substansen är urinämne.

4. Förfarande enligt något av föregående krav, **kännetecknat** av att den andra substansen är natriumjoner, konduktivitet eller urinämne.

5. Förfarande enligt något av föregående krav,
20 **kännetecknat** av att flödes hastigheten mäts efter dialysatorn.

6. Anordning för att beräkna koncentrationen av en substans i ett däggdjur, varvid blodet från däggdjuret är anordnat att cirkulera i ett extrakorporealt kretslopp genom en dialysator innefattande ett semipermeabelt membran och en
25 dialyslösning är anordnad att passera på andra sidan om membranet;

kännetecknad av

en första mätanordning för mätning av koncentrationen (c_d) av en första substans i dialyslösningen för att erhålla en
30 koncentrationskurva över koncentrationen (c_d) relativt tiden, vilken första substans passerar genom membranet under cirkulationen i det extrakorporeala kretsloppet;

en första beräkningsanordning för beräkning av den effektiva dialysansen (K_e) hos dialysatorn genom skapandet av
35 en störning i dialysatorn i form av en ändring av koncentrationen hos en andra substans i dialyslösningen inmatad till dialysatorn och mätning av den resulterande ändringen i koncentrationen hos den andra substansen i dialyslösningen

utströmmande från dialysatorn för beräkning av den effektiva dialysansen (K_e) hos dialysatorn;

en anordning för bestämning av flödeshastigheten hos dialyslösningen (Q_d);

5 en andra beräkningsanordning för beräkning av begynnelsekoncentrationen (c_{d0}) av nämnda första substans i dialyslösningen genom extrapolation till begynnelsen av cirkulationen i det extrakorporeala kretsloppet; och

10 en tredje beräkningsanordning för beräkning av begynnelsekoncentrationen av nämnda första substans i plasmavatten hos blodet med hjälp av formeln:

$$c_{pw0} = c_{d0} \times Q_d / K_e$$

15 där

c_{pw0} = begynnelsekoncentrationen av den första substansen i blodets plasmavatten,

c_{d0} = begynnelsekoncentrationen av den första substansen i dialyslösningen, extrapolerad
20 från den uppmätta koncentrationskurvan,

Q_d = flödeshastighet för dialyslösningen mätt efter dialysatorn, och

K_e = effektiv dialysans för dialysatorn.

7. Anordning enligt krav 6, **kännetecknad** av

25 en fjärde beräkningsanordning för beräkning av begynnelsemassan (m_0) hos den första substansen i kroppen hos däggdjuret genom användning av nämnda koncentrationskurva;

en femte beräkningsanordning för beräkning av fördelningsvolymen (V) hos nämnda substans i kroppen enligt
30 formeln:

$$V = m_0 / c_{pw0}$$

där

V = fördelningsvolymen för den första substansen

m_0 = begynnelsemassan av den första substansen

35 c_{pw0} = begynnelsekoncentrationen av den första substansen i plasmavatten beräknad enligt krav 1.

8. Anordning enligt krav 6 eller 7, **kännetecknad** av att den första substansen är urinämne.

9. Anordning enligt krav 6, 7 eller 8, **kännetecknad** av att den andra substansen är natriumjoner, konduktivitet eller
5 urinämne.

10. Anordning enligt något av krav 6 - 9, **kännetecknad** av att mätanordningen för mätning av flödes hastigheten hos dialyslösningen (Q_d) är anordnad att mäta flödes hastigheten efter dialysatorn.

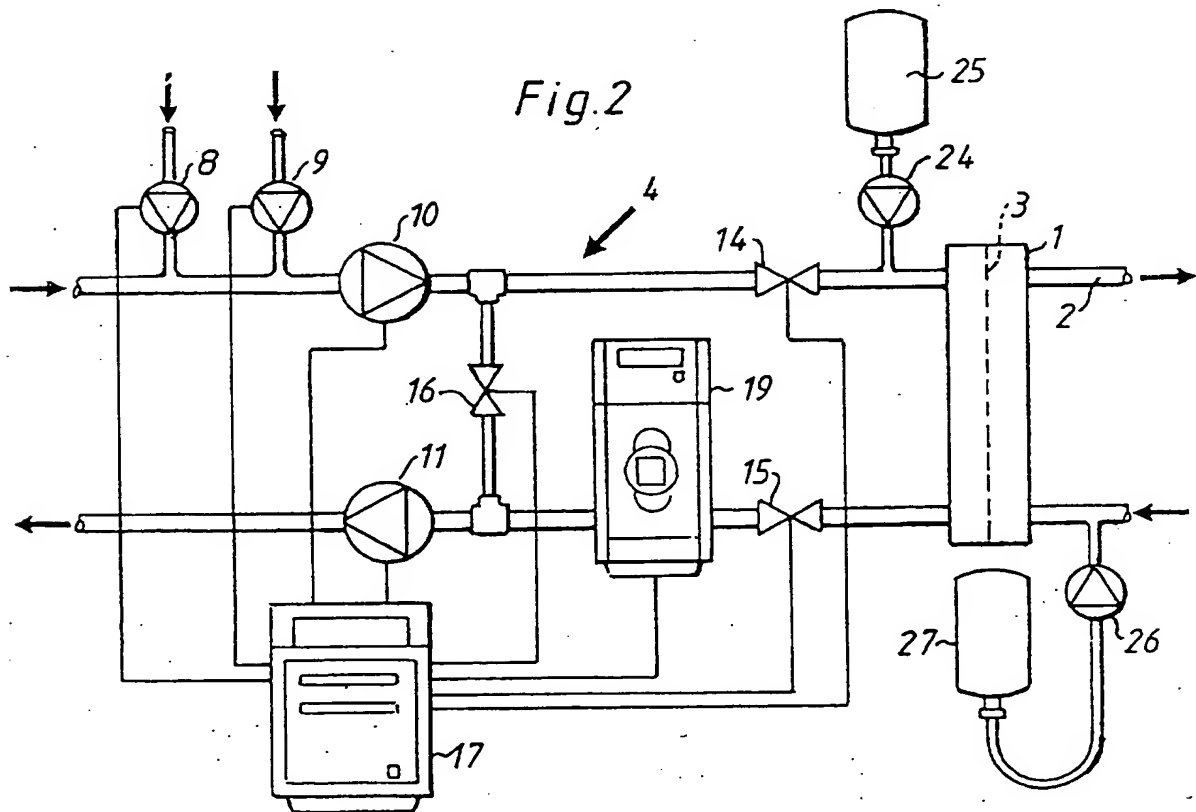
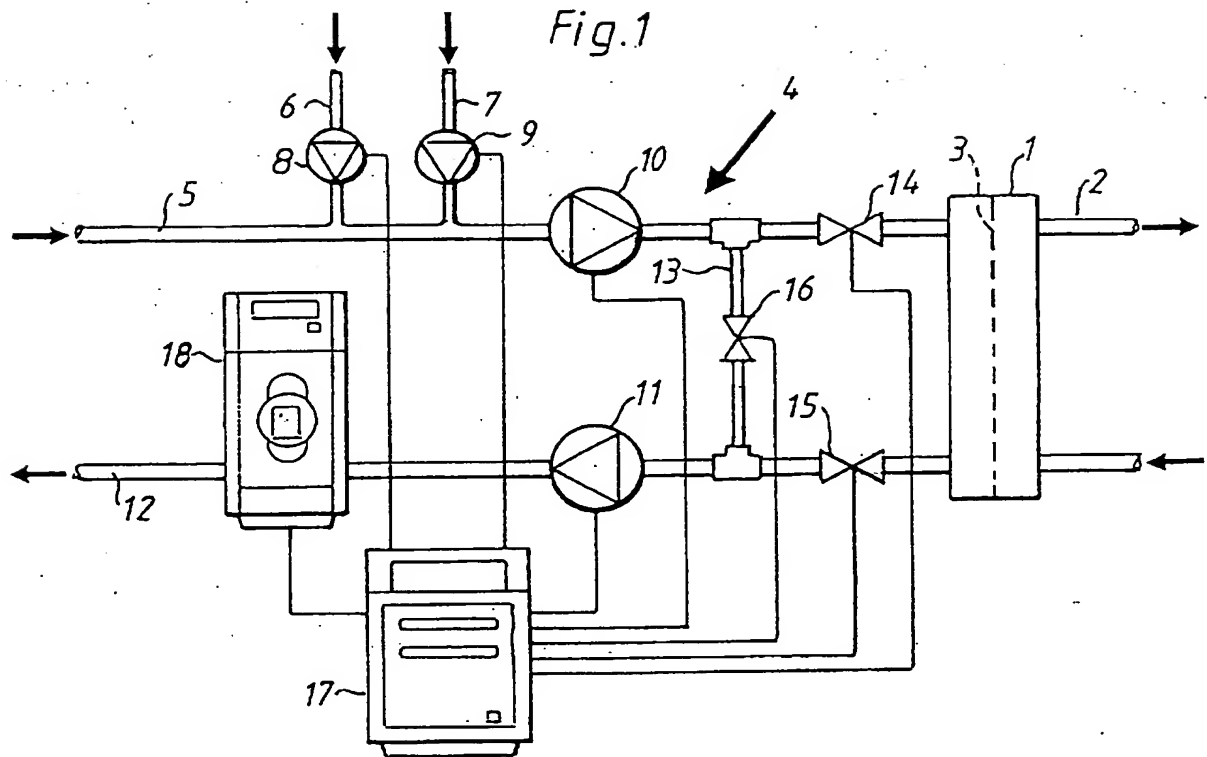


Fig.3

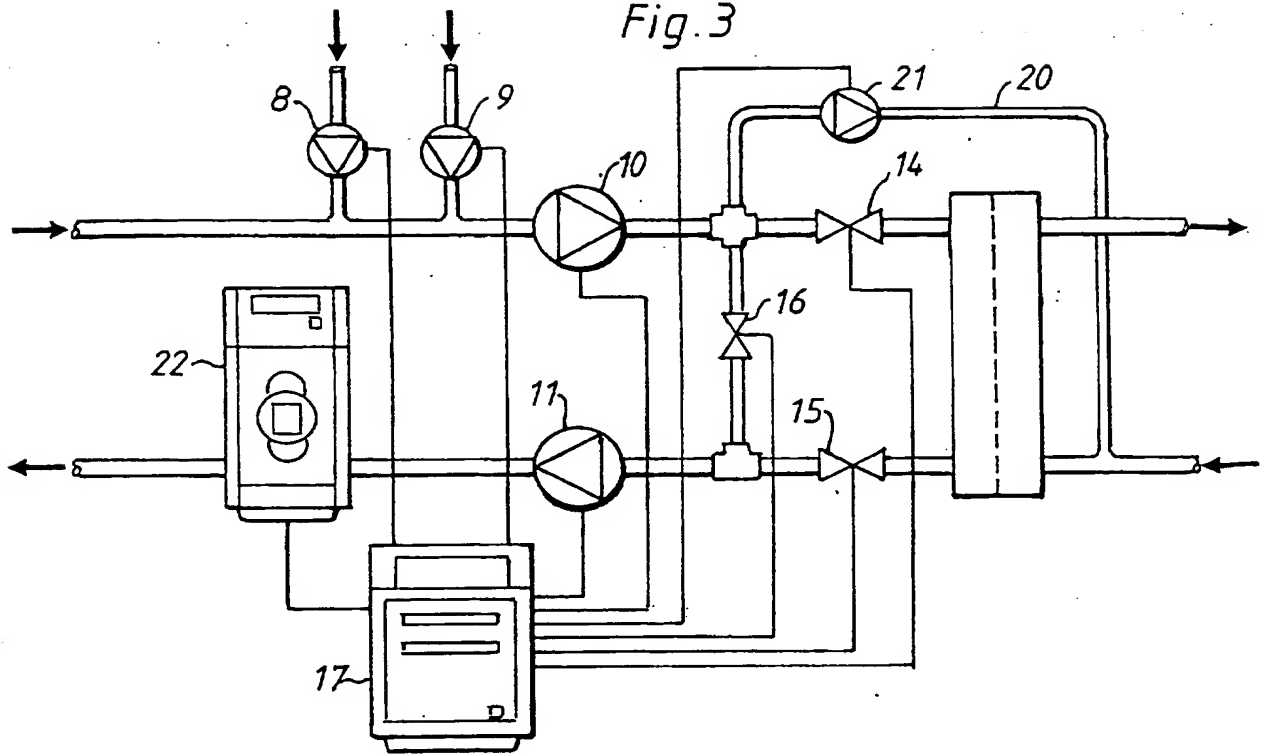
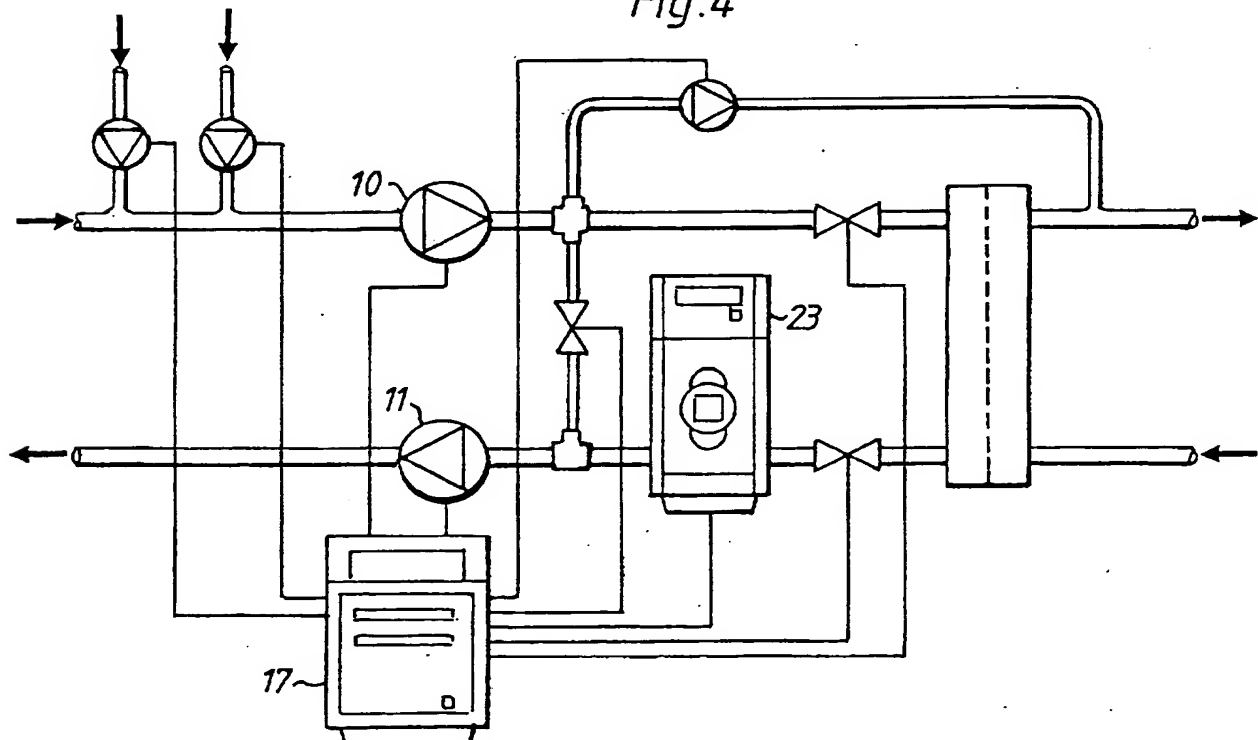
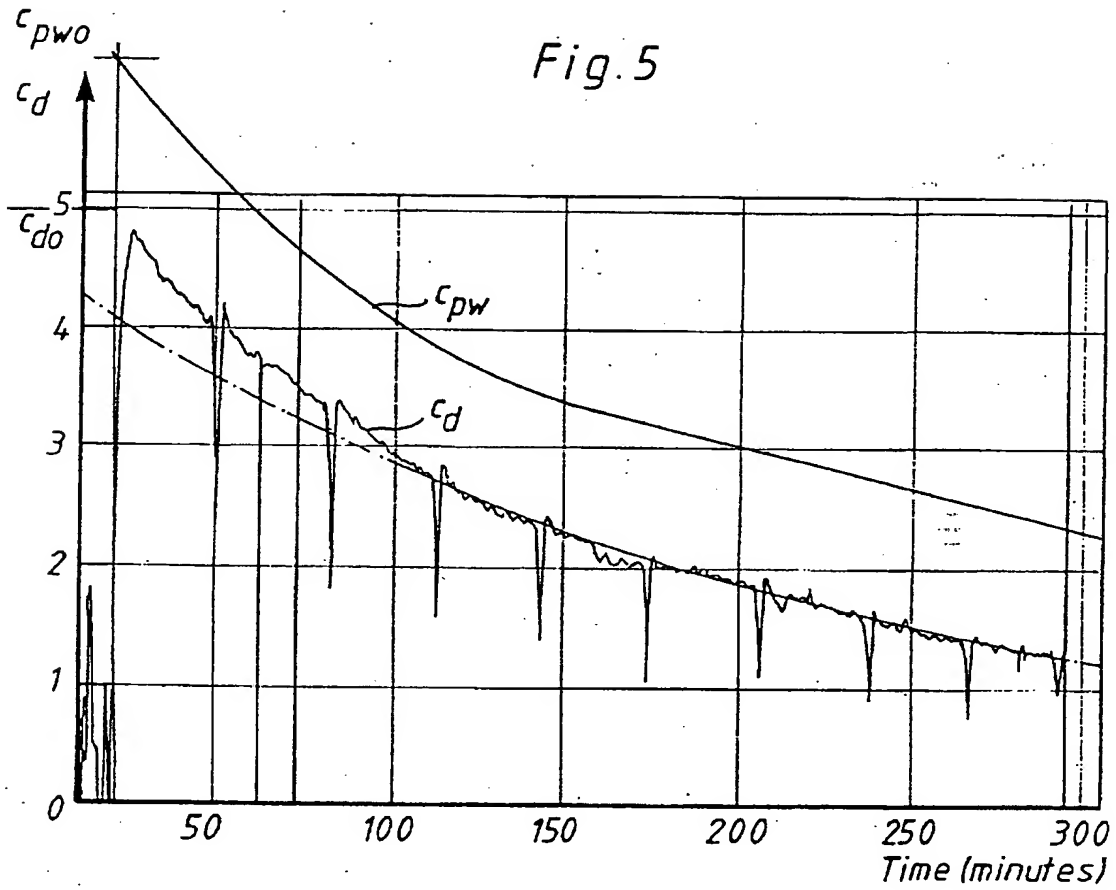


Fig.4





THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)